FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 356

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

José, Léon KRASKER

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 4 Février 1934, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES INTOXICATIONS MASSIVES PAR DOSES MASSIVES DE DROGUES ANTITUBERCULEUSES

(Izoniazide - Cyclosérine)

Président : Monsieur Michel GAULTIER (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

José, Léon K R A S K E R

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 4 Février 1934 à Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES INTOXICATIONS MASSIVES PAR DOSES MASSIVES DE DROGUES ANTITUBERCULEUSES

(Izoniazide - Cyclosérine)

-:-:-

Président : Monsieur Michel GAULTIER (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
I962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMANN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	SICARD (A)
	(Cochin	QUENU (J)
	(Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine	GOSSET (J)
	(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
		CORDIER (G)
		LORTAT-JACOB
		LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E. Mal)		LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr. s. ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr. s. ch. POLONOVSKI (J) m. conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G)
	DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch.
	MAROIS (M)
	RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch.
	HADENGUE (A)
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	LE LORIER (G)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (F)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (F)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J)
		Clinique ophtalmol.	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J) pr.s.ch. DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

Officier de la Légion d'Honneur,
Rosette de la Résistance,

Pour qui mon affection n'a d'égale que mon admiration.

A ma Mère,

Merveilleuse de comprehension et d'attention, soutien moral à nous tous,

A mon Oncle,
Albert KRASKER.

A ma Tante.

A Monsieur le Professeur GAULTIER,

Professeur de Clinique Toxicologique à
l'Hôpital Fernand Widal,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de cet-
te thèse.

Nous connaissons l'accueil
bienveillant qu'il
a toujours réservé à
chaque Etudiant.

Nous apprécions la clarté
de son enseignement
dont il nous a fait
bénéficier.

A Monsieur le Professeur Agrégé E. FOURNIER.

A Monsieur le Docteur P. GERVAIS,

Assistant des Hôpitaux.

Pour l'enseignement qu'ils m'ont apporté.

Pour le guide qu'ils ont été pour moi pour établir ce travail.

Au Docteur Sylvain BLONDIN,

Chirurgien des Hôpitaux,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Qui a guidé mes premiers
moments d'externat
avec tant de patience
et de bienveillance.

Au Professeur Etienne BERNARD,

Professeur de Clinique Phtisiologique à
la Faculté de Médecine de Paris.

Au Professeur Agrégé B. KREIS.

Au Professeur J. CATHALA,

Professeur de Clinique Infantile à la Faculté de Médecine de Paris,.

Au Professeur Agrégé G. LEPERCQ,

Au Professeur Agrégé M. POLONOVSKI,

Au Docteur AUZEPY,

Assistant des Hôpitaux.

Au Professeur Agrégé Maurice ROBEY,

Au Docteur RUBENS-DUVAL,

Médecin des Hôpitaux.

Au Docteur VILLAUMEZ,

Assistant des Hôpitaux.

Au Docteur J. SALLET,

Médecin des Hôpitaux.

A mes Amis,

Le Docteur Joseph WEILL,
Le Docteur TRIBOULET,
Monsieur et Madame Yves LYON,
Maître BIAGGI (Sculpteur) et sa Femme,
Maître BALLEROY et sa Femme,
Maître LENOIR et sa Femme,
A leur Fils,

Interne des Hôpitaux,

A Monsieur SEGUILLON et sa Femme,

A mes chers Camarades d'Etude,

A tous mes Amis,

Je dédie cette thèse.

Nos remerciements :

Aux Laboratoires DEBAT, ROCHE, ROUS, SEL, SPECIA

Pour leur aide au cours de ce travail.

LES INTOXICATIONS MASSIVES PAR DOSES MASSIVES DE DROGUES ANTITUBERCULEUSES

(Izoniazide - Cyclosérine)

-:-:-

INTOXICATION PAR L'IZONIAZIDE

-:-

INTRODUCTION

GENERALITES : Pharmacologie

FAITS CLINIQUES : Aspects particuliers

DIAGNOSTIC : Clinique
Biologique
Différentiel

PRONOSTIC

ANATOMO-PATHOLOGIE

PHYSIO-PATHOLOGIE

TRAITEMENT

INTOXICATION par la D. CYCLOSERINE

INTRODUCTION

GENERALITES - Etude Pharmacologie
" Toxicologique
Métabolisme

FAITS CLINIQUES

REMARQUES - PRONOSTIC

CONCLUSION

INTRODUCTION

-:-

La valeur de l'I.N.H. dans le traitement de la tuberculose est un fait universellement accepté aujourd'hui.

Lorsque ce produit fut introduit pour la première fois, il y a dix ans, un grand nombre d'expériences cliniques et biologiques furent pratiquées pour mettre à jour les réactions toxiques éventuelles. Les resultats obtenus n'ayant décelé alors aucun effet toxique lors de son emploi à des doses conventionnelles, son application fut généralement acceptée sans restriction.

Cependant, quelques cas individuels publiés de temps à autre, démontrèrent ultérieurement que l'isoniazide pouvait produire, dans certaines conditions, des réactions dans le domaine neuro-psychique notamment. Ces faits demeurent particulièrement démonstratifs lors des ingestions massives d'isoniazide, accidentelles ou dans un but de suicide, faits qui feront l'objet de nos propos.

Ainsi donc, l'isoniazide, par son efficacité, vient s'ajouter à la liste des drogues déjà utilisées à des fins d'autolyse. Si, par fréquence, il s'agit d'un sujet tuberculeux, il faut penser néanmoins à la possibilité d'intoxication chez un sujet indemne de

tuberculose, en particulier dans l'entourage immédiat du tuberculeux même, qui pourra, par facilité, s'emparer de plusieurs flacons d'I.N.H. dont dispose souvent le malade.

Une meilleure connaissance des phenomènes physio-pathologiques a permis récemment d'ajuster une thérapeutique plus adaptée, et par là même, plus efficace.

Des observations, toutes récentes encore, ont pu démontrer que le pronostic actuel est relativement favorable. Cependant, nous verrons les différents facteurs qui entrent, par ailleurs, en jeu, dans les considérations d'ordre pronostique.

Enfin, disons que la fréquence des intoxications par l'I.N.H. n'est pas négligeable. Les publications, le nombre d'appels formules au Centre des Intoxications de l'Hôpital Fernand WIDAL, que dirige notre Maître, le Professeur GAULTIER, en font foi.

-:-

I S O N I A Z I D E :

I - Caractères physico-chimiques

II - Métabolisme

III - Etude toxicologique expérimentale

I - CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

-:-

Il s'agit de l'hydrazide de l'acide isonicotinique. La formule développée en est :

Il contient un noyau pyridinique.

Synthétisé en 1912 par ROYER et NALLY, ce n'est qu'en 1951 que GRUNBERG et SCHNITZER mettent en évidence l'activité antituberculeuse de l'I.N.H.

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, hydrosoluble de poids moléculaire 137.

Remarquons enfin que sa formule rappelle celle de la vitamine PP, son noyau celui de la vitamine B6.

II - METABOLISME

L'isoniazide ingéré est rapidement absorbé.

Celui-ci va, dès lors, subir differentes transformations au niveau du cerveau, du rein, du foie surtout.

En effet, ce corps va subir le processus de détoxication pour lequel le foie joue un rôle capital. Il sera transformé en :

- Acide isonicotinique
- " isonicotinyl glycine,
- Isoniazide acétylé,
- 1 p.cent d'I.N.H. libre.

Remarquons que, seul, l'I.N.H. libre possède une activité antituberculeuse.

Cette acétylation diminue la toxicité de l'isoniazide.

Mais le taux d'acétylation est très variable : d'une espèce à l'autre,
d'un sujet à l'autre.

JONES et BERNSTEIN mettent en evidence cette détoxication par l'étude des doses minimum provoquant des crises convulsives chez l'animal :

- Chez le Chien : 17,5 mg/kg provoquent ces crises,

- Chez le Singe : 80 mg/kg sont nécessaires pour les mêmes résultats.

Ces auteurs, de même que SCHMIDT et HOFMAN mettent en évidence un métabolite, l'isonicotinyl - 2 - acétylhydrazine, qui serait 8 à 16 fois moins toxique que l'isoniazide.

Cette différence de comportement s'explique par l'absence d'acétylation de l'I.N.H chez le Chien.

Des perfusions du foie du Chien ont, par ailleurs, permis à NAKARONO et KIRATA de ne retrouver chez le Chien que le dérivé Hydrazone et non le dérivé acétylé.

Par ailleurs, le rôle du rein dans le metabolisme de l'I.N.H. a pu être étudié grâce au Carbone MARQUE (C 14) - (P. BOURGEOIS & Coll.).

Le maximum de concentration se situe dans le rein.

La clearance rénale est variable : 60 à 156 cc/min.

Chez le Singe, 50 p.cent de la dose sont éliminés au bout de quelques heures.

Chez le Chien, elle est complète au bout de 24 heures.

Si en dehors de l'acétylation, où le foie joue le rôle principal, l'on considère la transformation en autres composés de l'I.N.H on voit apparaître le rôle important d'organes tel que le cerveau.

Chez le Lapin, en prenant comme indice 100, la quantité d'I.N.H. scindee par le foie, on trouve alors :

Cerveau : 201
Rein : 148

Il s'avère précisément, grâce aux données cliniques, que les manifestations d'origine toxique, sont particulièrement marquées dans le domaine neuropsychique. Nous verrons qu'en fait, ces manifestations sont plus liées à des troubles vitaminiques B6, qu'au siège de la transformation de l'I.N.H.

III - ETUDE TOXICOLOGIQUE EXPERIMENTALE DE L'I.N.H.

BENSON étudie les signes d'intoxication chez le Chien et la Souris. Au bout de quelques minutes, apparaissent rapidement des crises convulsives avec clonus et mouvements toniques.

Au bout de 24 heures, mort par insuffisance respiratoire.

RUBIN confirme les faits.

SCHMIDT l'étudie chez le Singe Rhésus et obtient également des crises convulsives.

Expérimentalement, ont été établies les doses léthales 50 p.cent qui ont donné :

Doses léthales 50 %		
Souris	150 mg/kg	Per os
Lapin	250 mg/kg	
Rat	1500 mg/kg	

Quant à l'homme, il est difficile d'établir une dose mortelle definie, différents facteurs, notamment celui du terrain, entrant en jeu.

Cependant, à la lumière des cas rapportés, une dose massive, ingérée en une seule fois, supérieure à 10 grammes, fait apparaître une gravité particulière.

REILLY et KILLAM, pour des doses de 40 mg/kg, ont pu provoquer chez l'homme, grâce à la stimulation visuelle associée, des crises de grand mal épileptique.

Von BUCHER enfin, grâce aux cultures in vitro de tissus en présence de différentes doses d'I.N.H. a permis de conclure à l'action cytotoxique très faible de celui-ci.

Les néphrites tubulaires notamment, sont rares.

L'étude "pharmaco génétique" chez l'homme semble devoir prendre une importance actuelle capitale.

Particulièrement intéressantes, les études de KNIGHT ont montré qu'après l'absorption d'I.N.H. à 4 mg/IV par voie orale, le taux sanguin sérique était extrêmement variable au bout de deux heures, allant de 0,4 à 6,4 γ /cc, avec un maximum de fréquence entre 0,7 et 4 au bout de 4 heures ; 2 pics de fréquence se dessinent :

l'un vers 0,4 γ /cc
l'autre vers 1,6 γ /cc

et 6 heures après, la variation est coherente.

- 1 Pic à 0,2 γ /cc
- I Pic à 0,8 γ /cc
- Durée de demie vie : 2 à 3 heures

Cette notion doit faire discuter l'absorption digestive de l'I.N.H. et de ses variations.

Son métabolisme hépatique et les processus de détoxication et d'élimination.

Pour le moment, constatons seulement, le fait fondamental que constitue l'assimilation de la génétique, appliquée à la toxicologie.

Lorsqu'une substance absorbée ou injectée dans les conditions rigoureusement identiques, donnent soit par dosage, soit par le fait de manifestations cliniques, des résultats discordants, il est à penser que la population des sujets n'est pas homogène, et qu'elle présente des caractères génétiques dissociables en fonction du produit.

-:-

- II -

LES FAITS CLINIQUES

- ADULTES
- ENFANTS
- CAS PARTICULIERS

I - Prof. M. GAULTIER, FOURNIER E., GERVAIS P.

Une femme de 37 ans est reçue d'urgence le 5-9-61 à 3 h pour coma consécutif à l'ingestion volontaire de 10 g d'I.N.H. en une seule fois.

L'ingestion remonte à la nuit précédente, et le coma s'est installé de façon progressive.

Coma profond, sans signe de localisation avec convulsions généralisées débutant à la face.

- Déviation des yeux vers la droite.
- Mousse aux lèvres - mais absence d'OAP.

L'auscultation pulmonaire en effet ne décèle qu'un souffle amphorique lié à l'atteinte tuberculeuse.

- T.A. : 13-7
- Pouls : 104

Un traitement est entrepris :

- Gardenal sodique.
- Vitamine B6
- Glucose en perfusion.

La malade se réveille au cours de la nuit de son admission.

Le 6.9 : à 10 h

Malade parfaitement consciente - pas de

désorientation temporo-spatiale, se plaint par contre de vives céphalees :

- vertiges
- dysphagie marquée
- asthénie
- palpitations.

T.A. : 12-8
Pouls : 105
Température normale : 37°2

A l'examen, vertiges provoqués par la mobilisation passive de la tête.

- Paires craniennes normales
- Réflexes ostéo-tendineux normaux
- Réflexe cutané plantaire en flexion
- Tonus normal
- Force musculaire normale
- Diurèse : de 500, elle passe à 800cc le 3e jour.

L'interrogatoire révèle outre la tuberculose pulmonaire depuis 1957, une première tentative de suicide en 1961 par 5 g d'I.N.H qui n'avait laissé aucune sequelle.

Examens complémentaires :

NF : 4.790.000
30.200 G.B.

VS : 27 - 50

Urée : 0,25 g/l

Albuminurie : 0
Sucre : 0
Ionogramme : Cl.99 mEq.
: Na 135 "
: K 4,4"
: RA 18 "

Protéines : 75 g/l

Le 4 septembre : l'état de la malade ne suscite aucune inquietude, conscience normale, pas de désorientation, ni d'amnesie. Enfin, bilan somatique normal.

Ainsi, l'évolution est rapidement favorable sans séquelles cliniques ou biologiques.

RISTICH et KOURTECHE rapportent une intoxication chez une femme tuberculeuse de 19 ans, qui ingéra volontairement 8,5 g d'I.N.H

Le lavage d'estomac est pratiqué 4 h après l'accident. Les 3 premiers jours, la malade ne présente aucun trouble digestif.subjectif ni fonctionnel.

Le 4e jour, apparition brutale de signes cliniques ou l'ATAXIE dominait la scène, frappant surtout les membres inférieurs, abandonnée à elle-même, elle chute immédiatement.

De plus : paralysie du VII D. de type central .
Tonus, force musculaire, normaux.
Tremblement fonctionnel.
Hyperéflexibilité ostéo-tendineuse
Diplopie
Pas de troubles thymiques.

A la fin de la 3e semaine, apparition :

- d'un ICTERE intense, avec nette augmentation de volume du foie et de la rate.

- d'une agitation psycho-motrice avec désorientation.

Au bout d'un mois, troubles neurologiques avec :

- douleurs lancinantes des membres inférieurs
- paresthésie
- dysphonie passagère
- les phénomènes ataxiques persistent.

6e semaine : AMELIORATION brusque - disparition rapide de tous les signes, sans laisser de sequelles.

Au cours de l'évolution, aucun trouble biologique notable, fonctions hépatiques normales.

Les auteurs résument l'évolution en 4 stades :

- Intervalle libre.
- Manifestations précoces : période ataxique
- Manifestations parenchymateuses (hépatique)
- Manifestations tardives ou période parétique.

MM. FOURRIER, MICHAUX, CABANEL, THIODET :

- Femme de 53 ans qui a tenté de se suicider en ingérant 4 g d'I.N.H

Après un intervalle d'une demi-heure à une heure, apparition de perte de connaissance brutale - à laquelle fait suite le lendemain un état de confusion mentale durant trois jours, et une periode dépressive pendant 21 jours.

La guerison a été complète sans aucune séquelle neuropsychique.

HAND et Coll.

Syndrome rénal par intoxication d'I.N.H.

Homme de 27 ans ayant absorbé 4,4 g du médicament. Au bout de quelques heures, des crises convulsives sont apparues, avec coma, mais surtout un syndrome rénal particulièrement net, caractérise cette observation :

- Azotémie grave
- Oligurie avec albuminurie et au culot :
  - Nombreuses hématies
  - Nombreux leucocytes
  - Cylindres granuleux.

- Après traitement symptomatique, le 11e jour polyurie (3 l).

- Le 57e jour : tableau clinique normal, aucune séquelle rénale.

SKAJA-KIRNLOWA

Jeune femme ayant pris 7,5 g d'I.N.H. qui au bout d'une heure :

- tombe dans le coma
- convulsions toniques et cloniques
- accès d'apnée avec cyanose
- réflexes ostéo-tendineux exagérés
- NF leucocytose à 16.000
  93 p.cent de polys neutro.

Un lavage d'estomac est pratiqué :

- les troubles disparaissent progressivement.
- les jours suivants, on note un état confus avec somnolence, désorientation temporo-spatiale - algies musculaires.

En une semaine, tous les signes disparaissent sans séquelles.

MM. UERGELIN, GARRE, COHEN-RUA

- Tuberculeuse qui dans un but de suicide avale 1,5 g d'I.N.H.

- Au bout de quelques minutes :

. Agitation psychomotrice
. Etat confusionnel
. Brûlures digestives - rougissement intense de la peau et des muqueuses qui sont seches
. Vasodilatation périphérique
. Hyperesthésie cutanée
. Enfin, dysphagie sévère
dysarthrie par "durcissement" du voile.

- Dans les heures qi suivent :

. Tachycardie
. Dyspnée avec cyanose des extrêmités
. Mydriase
. Hypereflectibilité tendineuse
. Oedème papillaire au fond de l'oeil.

Au bout de 36 heures :

Pharyngite aiguë avec congestion laryngée
Hypertension brutale
L'excitation psycho-motrice est toujours marquée. Des crises épileptiformes apparaissent pendant quelques heures.

A la fin de la première semaine, amélioration du syndrome, mais acrocyanose persistante.

En 15 jours, rétrocession complète des signes.

GEOFFROY et Coll. (Meknès)

Tuberculeuse de 25 ans, prend une seule fois 15 g d'I.N.H.

Au bout d'une heure, coma profond succédant à une phase d'agitation psycho-motrice.

On note par ailleurs, une hypereflexivilité tendineuse.

- Pouls à 120
- T.A. 17-12
- NF. 26.600 GB.
- Numération plaquettaire : 22.500 mais sans signes cliniques et biologiques
- Culot urinaire : normal
- LC.R. = normal

TRAITEMENT : Lavage d'estomac
15 g de B6

Le lendemain : malade consciente
encombrement bronchique
Babinski bilatéral.

Le 4e jour : Pas de deficit moteur
Réflexe cutané plantaire en flexion.
Mais des troubles psychiques apparaissent :
- Amnésie évoquant un syndrome de Korsakoff
- Hallucinations visuelles et auditives.

Le 20e jour : Dysesthésies bilaterales au niveau des membres superieurs.
Hypoesthésie sur le territoire de C_8 D_1 se transformant en anesthésie le 23e jour

pas de troubles moteurs
examen électrique normal.

Le 3e mois : ces troubles persistaient, la colonne vertébrale étant normale.

Le malade ayant été perdu de vue, l'évolution ultérieure n'a pu être précisée.

HUNTER rapporte un cas semblable avec troubles sensitifs sur le territoire de C_8 D_1.

KRUGER-THIEMER fait une revue méthodique de cas d'intoxication grave par l'I.N.H.

Les 22 cas qu'il a observes ont montré la fréquence du coma accompagné de convulsions, avec apnée et cyanose.

BARBORIK

Jeune homme de 19 ans ingère 10 g d'I.N.H

Apparition rapide de crises épileptiformes avec élévation tensionnelle : 17-11
Pouls : 120
Tachypnée
Albuminurie

Puis les crises convulsives font place à une psychose hallucinatoire durant 3 mois.

Régression progressive des anomalies.

FAU-NEIL

Femme de 20 ans, tuberculeuse, avale 7,5 g d'I.N.H.

Au bout de 2 heures :

Nausées - vomissements, puis crises comitiales typiques à l'E.E.G. signes de souffrance de base avec foyer temporal droit d'allure irritative.

Des dosages ont été pratiqués :

- 90 γ/cc sérum
- 200 γ/cc liquide gastrique.

Dans ce cas, apparition de crises comitiales isolées.

Si dans des cas rapportés jusqu'alors, le pronostic a été favorable, il en est d'autres où l'évolution fut rapidement fatale - tel est le cas rapporté par :

SPANN

- Homme de 21 ans, ayant absorbé 7,5 g d'I.N.H

après des crises convulsives subintrantes avec apnée et cyanose, malgré un lavage gastrique et des analeptiques, la mort survient en 3 heures.

KRUCKMEYER

- cite un cas identique : seule la dose particulièrement importante : 20 g

Il s'agissait d'une tuberculeuse de 20 ans.

SCHEIBE (J.A.M.A.)

rapporte également une évolution fatale au bout de quelques heures chez un homme de 19 ans ayant absorbé 15 g d'I.N.H.

ALBMEND

- observe une évolution rapidement mortelle chez une tuberculeuse ayant absorbé 20 g d'I.N.H.

- dépression du centre respiratoire au stade préterminal.
- la respiration assistée ne modifia pas l'évolution.

PETZEL et Coll. 1960

- Sur 26 cas observés, rapportent 8 cas mortels.

- L'auteur insiste sur des troubles neurosensoriels, et du point de vue biologique sur la leucocytose et l'hypoglycémie.

- La paralysie respiratoire par atteinte centrale est responsable dans ces cas d'évolution fatale observée.

ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS

Dans le cadre de formes symptomatiques, nous avons vu la fréquence particulière des formes neuropsychiques, avec convulsions - aspects souvent épileptiformes, parfois coma et l'exagération des réflexes ostéo-tendineux.

Cependant, des aspects inhabituels ont été rapportes : tel est le cas de l'observation de :

COLLAS et SEBBAG

Il s'agit d'un homme de 33 ans, tuberculeux,

ayant ingéré 4,5 g d'I.N.H. en une fois.

Au bout de quelques heures, accès convulsifs cédant rapidement.

L'examen dès lors permet de noter un syndrome cérebelleux :

- nystagmus
- adiadococinésie
- dysmétrie

Evolution favorable sans séquelles.

- L'ataxie locomotrice est notée par RISTICH.
- Des formes sensitives (GEOFFROY et Coll.)

FORMES PARETIQUES : Paralysie faciale et des muscles intrinsèques du larynx (Kosta).

FORMES AVEC TROUBLES PSYCHIQUES MARQUES

Nous avons vu la fréquence de la désorientation temporo-spatiale.

L'excitation psycho-motrice initiale faisant place habituellement à un accès dépressif, avec confusion mentale.

- Plus particuliers : apparaissent les psychoses hallucinatoires (GEOFFROY, BARBORIK),

- Les troubles mnésiques, du type antérograde, évoquant le syndrome de Korsakoff - des accès de manie aiguë.

MITCHELL cite le cas d'une encéphalite toxique mortelle après ingestion massive d'I.N.H.

Rappelons l'observation de RISTICH qui in-

dividualise tour à tour une atteinte hépatique et un syndrome rénal dont l'évolution sera favorable.

Notons que la courbe d'hyperglycémie provoquée était du type paradiabétique et que la glycémie se situait entre : 1,2 et 1,5 g/L.

Dans le cadre des troubles glycémiques, notons l'hypoglycémie citée par GLAUBITZ; PETZEL insiste sur sa fréquence. Par ce fait, certains avaient pu proposer des essais de traitement par l'I.N.H. du diabète sucré.

LES FORMES SELON LE TERRAIN

Ethylisme : A doses thérapeutiques déjà, les accidents neuropsychiques furent signalés.

On pouvait ainsi admettre le rôle favorisant de ce terrain vis-à-vis des accidents.

Rappelons à ce propos le cas de SPANN : Ethylique ingérant 7 g d'I.N.H. - mort en 3 heures.

de même pour SHEIBE Otto :

Homme de 19 ans avale dans un état d'ébriété 15 g d'I.N.H. - Mort rapide dans un tableau de convulsions et collapsus.

BRIMMINGER rapporte un cas identique.

SCHIZOPHRENE : Cas d'ALBANESE :

Après absorption d'1 g d'I.N.H. : presque immédiatement apparaissent des crises épileptiformes durant 3 jours.

REILLY rapporte un cas semblable.

HUNTER : Schizophrène ayant absorbé une dose massive présente une amnésie, confusion mentale et insomnie longtemps persistantes.

Diabétique : (HACQUART, ARNOULD, Henry MERCIER, Nancy)

Garçon de 20 ans équilibré par 20 unités d'insuline.

Lors d'un accès dépressif, ingere 5 g d'I.N.H.

A l'humeur dépressive fait suite un état d'exaltation hypomaniaque avec reprise immédiate de l'appétit et hypoglycémie à 0,50 g/L.

Les auteurs évoquent l'action euphorisante vraisemblable de l'isoniazide par action directe sur l'Hypothalamus.

Tuberculeux : (CHAPTAL et Coll.) évoquent le cas du tuberculeux traité par les corticoïdes lesquels risquent de masquer, notamment à doses thérapeutiques, les manifestations toxiques de l'I.N.H.

INTOXICATION chez l'ENFANT

Bien connues sont la propension et la tentation que constitue pour les enfants un flacon de comprimés, d'autant qu'une coloration chatoyante évoque à leurs yeux quelque friandise.

L'I.N.H. malgré sa couleur blanchâtre, n'échappe pas à leur voracité teintée de curiosité.

SEZAI, BEDREDDIN, TUNAY et Coll. d'Istambul (Péd. XVII, n°1, 1962)

rapportent 5 cas dont 2 mortels :

1er cas : Garçon de 2 ans ½ avale 20 comprimés en une fois, qu'il trouva à portée de sa main.

- un quart d'heure après :
  - vomissements puis,
  - convulsions généralisées avec
  - perte de connaissance complète.

A l'examen :
- extrémités froides
- pâleur de la face
- réflexes pupillaires lents
- le réflexe cornéen persiste
- réflexes ostéo-tendineux : exagérés.

T° Normale
Pouls : 86
LCR : clair

Pandy : +
A = 0,8 g/L
G = 0,9 g/L
Eléments : 60/mm^3

Le traitement est entrepris :

- lavage d'estomac
- phénobarbital : IM
- analeptiques cardio-vasculaires
- O_2

Une heure après : Aucune amélioration.

On pratique à nouveau du phénobarbital.

2e heure : les convulsions cessent.

T° : 42°C
L'état général décline rapidement.

4e heure : les convulsions réapparaissent.
Pouls filant : exitus : 4 heures après l'admission.

2e cas : Fille d'1 an ½ - mère tuberculeuse - est amenée pour convulsions et perte de connaissance.

2 heures avant, ingère 900 mmg d'I.N.H. - des vomissements ont précédé les convulsions.

EXAMEN :

- Coma avec crises toniques
  cyanose des extrémités
  réflexes ostéo-tendineux exagérés

T° normale
Pouls : 120
- le reste est normal.

LCR : Pandy
A : 0,18 g/L
G : 1,5 g/L
2 éléments/mm^3

EVOLUTION :

Malgré le traitement, les convulsions persistent, la cyanose se généralise - Météorisme abdominal.

Mort à la 3e heure.

3e cas : Fille de 3 ans, tuberculeuse - ingère 2 g d'I.N.H.

- 15 minutes plus tard :

- vomissements puis
  perte de connaissance avec
  crises convulsives.

EXAMEN CLINIQUE :

- Cyanose
- Metéorisme abdominal
- Hypertonie - réflexes vifs
- T° : N
- Pouls : 120

EXAMEN BIOLOGIQUE :

- NF : 9.200 GB
  3.960.000 G.R.

Ionogramme : Na : 132 mEq.
Cl : 101 "
RA : 22 "

Urines : A = 0
S = 0
Ac = 0
Culot= 0

F.O = Normal

TRAITEMENT :

- Barbiturique
- dans ce cas on utilise la B6 (10 mg x 2)
- O_2
- Sérum glucosé.

EVOLUTION :

3e heure : Etat général altéré.
Les crises convulsives persistent.
Arythmie respiratoire.

5e heure : La conscience réapparaît.
Aucun trouble neurologique.

6e jour, l'enfant sort : absence de séquelles.

4e cas : Fille de 2 ans ½ ingère 0,5 g d'I.N.H

3 heures après : Convulsions
Strabisme
Cyanose

T° : N
P : 122

EVOLUTION :

Un traitement identique au précédent est institué.

Le lendemain : l'examen neurologique est normal.

Le 3e jour : l'état général est bon.

L'enfant quitte la clinique.

5e cas : Enfant de 4 ans qui 24 h après avoir avalé 1 g d'I.N.H. présente :

- Somnolence
- Une ATAXIE complète
- Un traitement comprenant entre autres :
  50 mg de Vitamine B6 est pratiqué.

EVOLUTION le 2e jour :

- Légère amélioration
- Hypotonie marquée

Mais l'ataxie persiste.

- Abolition ici des reflexes ostéo-tendineux
- Réflexes pupillaires et cornéens normaux.
- Troubles de la conscience.
- T° : N
- P : 140

Examens du sang)
Urines (Normaux
L.C.R.)

F.O. : N

La B_6 est continuee durant 3 jours.

L'amélioration est rapide.

Au 4e jour : examen strictement normal.

- A cette dernière observation, on peut rapprocher le cas observé dans le service du Professeur CATHALA (thèse de SARAUX - BREFFEIL) où l'on retrouve :

  - l'hypotonie
  - l'ataxie du type cérebelleux
  - diminution des réflexes ostéo-tendineux

- La recherche d'I.N.H. dans les urines est positive.
- Altération du tracé à l'électro-encéphalogramme
- L'évolution est favorable pour une dose de 2,5 à 5 g

- Remarquons par ailleurs (SCHMIDT) que les doses convulsives pour l'enfant sont comparables aux doses convulsivantes trouvées expérimentalement chez le Singe Rhésus, soit : 80 mg/kg.

CONCLUSION à propos des cas de l'enfant :

1 - Aucun antécédent convulsif n'est retrouvé chez chacun d'eux.

2 - L'evolution favorable des 3 cas traités par la Vitamine B_6

3 - L'identité des aspects cliniques avec ceux réalisés chez l'adulte, en insistant

toutefois sur la fréquence des pertes de connaissance.

4 - Une précaution élémentaire à prendre : avertir la famille du danger de laisser l'I.N.H. à la portée des enfants.

LES FORMES ASSOCIEES

Devant tout coma notamment, on devra s'enquérir d'une association possible

(Gardénal - PAS -) voire d'une intoxication endogène
décompensation d'une : Cardiopathie
d'un diabète
d'une insuffisance rénale ou hépatique à la faveur de l'intoxication par l'I.N.H

Citons le cas cité par DIENEMAN :

Association à l'I.N.H. à forte dose du pyramidon. La numération montre une agranulocytose.

Après ces différentes Etudes Cliniques, on peut tenter de schématiser la conduite de l'Examen Clinique et Biologique :

L'INTERROGATOIRE :
Heure de l'ingestion (1)
Doses

---

(1) A ce propos, nous avons pu constater lors des observations, l'existence d'un intervalle libre variant le plus souvent d'une demi heure à une heure, quelque fois plus (5 h dans l'observation de PIKORA).

Forme et association possibles.
Terrain : en particulier : Ethylisme
Epileptiques
Tuberculeux
Psychisme.

Podromes : - Brûlures
- Excitation psycho-motrice
- Troubles vasomoteurs
- Troubles neuro-sensoriels
Céphalées : vertiges
bourdonnement d'oreilles.
- Troubles neuro-végétatifs
Hypotension
Boulimie

L'examen neurologique se doit d'être complet.

Nous avons vu notamment :

la possibilité de Syndrome Cérébelleux
- d'irritation pyramidale
- de parésies et de troubles sensitifs

s'ajoutant aux accès convulsifs et troubles psychiques habituels.

Du point de vue biologique : il convient d'étudier :

- Numération formule : en règle leucocytose à polys neutro.
- Glycémie
- Ionogramme et R.A.
- Urée
- Culot urinaire - recherche d'albuminurie

Enfin - F.C. voire PL
E.E.G.

- Nous reverrons l'étude de la recherche du TOXIQUE.

- Penser également à l'association éventuelle: intoxication exogène et endogène.

-:-

- III -

D I A G N O S T I C

POSITIF : Clinique
Biologique

DIFFERENTIEL

DIAGNOSTIC POSITIF

- D'abord les données de l'anamnèse valable comme dans toute intoxication.

  - Notion de tuberculose en traitement, sinon présence d'un tuberculeux traité dans l'entourage immédiat.

  - Les commémoratifs tels que flacons d'I.N.H vides

    Différents noms de spécialités :
    Rimifon
    Néoteben.

    Les plus connus : Isonicide
    Hidrazina
    Eutizon - Nicotibine
    Pyreazide - Hydrazide
    Pyricidine

  - Enfin, penser à la possibilité d'intoxication devant un coma avec convulsions, et en particulier la note particulière que constitue l'exagération des réflexes ostéo-tendineux, le plus fréquemment retrouvée, chez un tuberculeux traité ou disposant d'I.N.H

- Cependant, on ne saurait nier la valeur de la recherche du toxique par la méthode clinique.

Valeur diagnostique, et dans une certaine mesure : pronostique.

Dosages sanguins
urinaires
liquide de lavage gastrique voire :
vomissements.

1 - Réduction de la liqueur de Fehling

Sans être spécifique, l'I.N.H possède un pouvoir réducteur.

100 mg d'I.N.H pour 100 cc équivalent au pouvoir réducteur de 37,3 mg de glucose pour 100 cc.

On conçoit donc l'erreur possible chez le tuberculeux diabétique.

2 - Méthode de J.H. KELLY et POET

Réactif (à préparer le jour de l'analyse)

SO_4NH_2

Na OH I/2 N

ClH - 0,1 N
- 0,1 N
- 0,6 N
- 1,2 N

Mélange à 20 p.cent d'alcool isoamylique et d'éther diéthylique

Diméthyllaminobenzaldéhyde (2 g dans 20 cc d'alcool Ethylique absolu).

ClH 2 cc à 12 N.

EXTRACTION :

- à 3 cc de plasma ou d'urine, ajouter :

3,2 g $SO_4 NH_2$

1 cc Na OH 0,5 N

40 cc de solution à 20 p.cent d'alcool isoamylique dans l'éther.

- On centrifuge à 2.500 tours/min.
- On obtient un extrait acide séparé pour l'analyse.

DOSAGE SPECTROPHOTOMETRIQUE

- L'extrait acide est placé dans un spectrophotomètre de Beckmann à l'ultra violet à 266 millimu.
  On compare avec la solution de ClH à 0,1 N.

DOSAGE COLORIMETRIQUE

- Le principe repose sur un mélange de l'extrait acide avec le diméthylamonibenzaldéhyde.
  Après chauffage, on lit dans un spectrophotomètre à 450 millimu. On compare de même avec les solutions standard préparées à partir de plusieurs concentrations d'I.N.H diluées dans 3 cc de ClH à 0,1 N.

Cette méthode est basée sur les réactions du diméthylamonibenzaldéhyde sur l'hydrazine libre libérée par l'hydrolyse de l'acide isonicotinique. Ainsi l'hydrazide libre peut constituer une source d'erreurs.

Cependant, l'hydrazide réagit immédiatement avec le réactif à température ambiante. Ainsi l'erreur peut être appréciée au début de l'expérience.

Plus récemment les auteurs italiens CATTANEO et Coll. ont propose la mise en évidence et le dosage de l'isoniazide dans l'urine par une méthode qui s'avère rapide et spécifique.

Cette méthode consiste à adapter la méthode de SHORTH et CASE à un test sur papier.

Elle consiste à faire réagir le groupe NH_2 de l'Isoniazide avec l'acide 1,2, naphtoquinone 4 - sulfonique en milieu alcalin (pH .10).

L'addition de Cl_2Hg permet alors un virage au rouge violet.

La réaction est encore appréciable à la concentration de 1 γ/cc (1 mgc/ml).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il convient d'éliminer les cas d'intoxication particulièrement graves, ne correspondant pas à la prise de doses massives à des fins de suicide.

En effet, des doses thérapeutiques sont à elles seules capables d'induire des crises comitiales notamment chez des sujets prédisposés.

Dans ce cadre : il peut s'agir de collapsus cardio-vasculaires, certains accidents dus à des phénomènes d'intolérance :
troubles psychiques
voire coma.

- En outre, c'est le diagnostic de tout coma.

C'est le diagnostic d'un coma toxique d'origine exogène, avec néanmoins dans certains cas des signes en foyer, hypereflectivité ostéo-tendineuse.

- On éliminera les comas intoxication endogènes :

  . Diabétiques
  . Urémiques, (bien qu'il puisse y avoir association)
  . Enfin, il n'est pas rare qu'à des fins de suicide, il y ait association de toxique:
    - Salicylés
    - Barbituriques
    - Cyclosérine (que nous reverrons)

- Rarement :

- Diagnostic de crises convulsives
  - crises comitiales
  - tétanie
  - tétanos
  - insuffisance surrénalienne aiguë
  - intoxication strychnée
  - enfin : hypoglycémie.

Plus rarement :

  - Bromoforme
  - Camphre
  - Métacétaldéhyde (Mydriase. Hypothermie Pâleur).
  - Ciguë
  - Cocaïne
  - Ergot de seigle

- Enfin : diagnostic psychiatrique

- Confusion mentale
- Diagnostic d'un délire :
  - Cocaïne
  - Belladone
  - Amphétamine
  - Alcool éthylique

- Enfin les troubles mnésiques avec :
  le syndrome de Korsakoff

- Plus rarement, diagnostic d'une ataxie.

- Chez l'enfant :
  - les convulsions par avitaminose B_6, se rapprochant singulièrement du tableau réalisé par l'I.N.H
  - Tumeur cérébrale
  - Spasmophilie.

-:-

- IV -

P R O N O S T I C

- Une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'intoxication par l'I.N.H semble en avoir amélioré le pronostic.

- Il faut insister sur la REVERSIBILITE des signes.

- Ainsi dans la plupart des cas, s'agit-il d'évolutions favorables avec absence de séquelles.

- Peut-on établir un pronostic en fonction de la dose ingérée ?

Tout d'abord : précisons que si la dose ingérée peut être précisée (ce qui n'est pas toujours le cas), la dose absorbée lui est souvent inférieure : soit qu'il y ait eu vomissements, soit qu'un lavage gastrique ait pu être pratiqué en temps utile.

- Par ailleurs, le terrain influe en grande partie :

Nous avons déjà vu les circonstances favorisantes que constituent :

- l'éthylisme
- Troubles thymiques
- Epileptiques -REILLY et KILLIAN ont démontré le rôle activateur de l'I.N.H chez ces malades, au même titre que l'hyperpnée par exemple. Et le rôle épileptogène chez le sujet normal.
- Insuffisance rénale (par diminution de l'élimination urinaire).

- Enfin, Diabète
  Tuberculose
  Cachexie.

- Association médicamenteuse.

- Chez le sujet sain, on peut cependant tenir comme risquant d'être grave, une intoxication massive correspondant à une dose inférieure ou égale à 10 g.

- Nous avons rapporté quelques cas mortels :

KRÜGER-THIEMER sur 22 cas observés rapporte 6 cas mortels.

SPANN	7,5 g	21 ans
BECKER et LUTZ	10 g	25 ans
KRUCKMEYER	20 g	23 ans
SCHEIBE	15 g	19 ans
ALPMEND	20 g	
Enfants	1 g	2 ans $\frac{1}{2}$
(SEZAI-BEDREDDIN TOMAY)	1 g	1 an $\frac{1}{2}$

- A propos de ces deux derniers cas, signalons que deux autres enfants (2 g et 1 g) ayant eux, reçu de la B_6 sont sortis indemnes de l'intoxication. Signalons toutefois que seul l'âge différait : respectivement : 3 et 4 ans.

- Ainsi on est en droit d'esperer une guérison totale : d'autant plus qu'il s'agit :

1°- d'un sujet sain
2°- que la dose est faible : $\leqslant$ 10 g
3°- que le traitement a été bien conduit et surtout précoce.

On peut alors espérer une guérison rapide.

La plupart des cas observés permettent de noter une guérison dans la semaine même.

PRONOSTIC LOINTAIN

- Certes, la possibilité de récidive (cas de MM. GAULTIER, FOURNIER et GERVAIS) est possible.
  Une psychothérapie tendra à les éviter.

- En règle, aucune séquelle neuropsychique - Pas de trouble polynévritique notamment.

- Un cas cité avec schizophrénie secondaire (BARBORIK)

- Une période dépressive s'échelonnant sur 3 à 4 semaines n'est pas rare (FOURRIER).

- BARBORIK note un cas de psychose hallucinatoire ayant duré 3 mois.

- Citons le cas de GEOFFROY et Coll. :

Au 3e mois, persistait une anesthésie bilatérale sur le territoire de C_8 D_1 - l'évolution ultérieure n'est pas connue.

HUNTER rapporte un cas identique d'anesthésie durable.

- Enfin, vis-à-vis d'une tuberculose éventuelle :

- le traitement par l'I.N.H. peut être, après suspension provisoire, repris, sans crainte de troubles neuropsychiques ni de réaction d'intolérance.

Cas de COLLAS ayant présenté des troubles cérébelleux à l'occasion d'une intoxication volontaire par l'I.N.H.

Le traitement a pu être repris sans histoire.

-:-

- V -

ANATOMO-PATHOLOGIE

Les différents protocoles d'autopsie pratiqués par les auteurs ayant observé des cas d'exitus, font état de lésions organiques, qui pour fréquentes, voire constantes, n'en sont pas moins non spécifiques.

Les lésions encéphaliques, hépatiques et rénales sont les plus fréquentes.

Au niveau du cerveau :

- la lésion prédominante est l'oedeme cérébral, aussi bien chez l'adulte que l'enfant. (KRUCKMEYER - SCHEIBE)
- Hyperhémie vasculaire.
- SCHEIBE cite le cas de lipoïdose cérébrale.
- Dégénérescence des cellules ganglionnaires.
- Lésions circonscrites d'encéphalomalacie.
- Notamment au niveau des noyaux gris centraux (BECKER et LUTZ).

Au niveau du foie :

- Dégénérescence graisseuse (KRUGER-THIEMER)
- " granuleuse des hépatocytes, avec zones nécrotiques punctiformes

Lésions rénales :

- Lipoïdose (SCHEIBE J.A.M.A.)
- Dégénérescence granuleuse et :
- Desquamation de l'épithélium tubulaire surtout au niveau des tubes contournés.

Autres lésions :

- Oedème de la muqueuse gastrique
- Hyperhémie vasculaire pulmonaire
- Embolie graisseuse massive et précoce des capillaires pulmonaires (BECKER et LUTZ)

CONCLUSIONS

1 - Il faut remarquer toutefois la faible action cyto-toxique habituelle de l'I.N.H. que nous avons déjà citée.

2 - Par ailleurs, dans l'interprétation des lésions parenchymateuses diffuses, il faut tenir compte des lésions éventuelles préexistantes, notamment chez le tuberculeux traité où des lésions par intoxication chronique peuvent se surajouter.

Mais l'ensemble des auteurs, dans le cadre de l'intoxication aiguë, s'accordent à reconnaître la particulière fréquence de l'oedème cérébral : pour certains même (KRUGER-THIEMER), les accidents observés sont imputables à lui seul - ce qui pourrait expliquer en partie des manifestations dans les cas favorables.

3 - Enfin, dans le cadre anatomo-pathologique, notons que les dosages toxicologiques au niveau des organes, ont permis de retrouver le toxique au niveau de l'estomac, foie, reins, cerveau, sang, avec une concentration hépatique et rénale souvent importante.

Concentration hépatique et rénale 12 fois supérieure à celle du cerveau dans le cas de SCHEIBE.

-:-

- VI -

PHYSIO-PATHOLOGIE

- Différents mécanismes physiopathologiques ont tour à tour pu être proposés.

Sans être exclusifs, ils peuvent néanmoins se compléter. Cependant, à la lumière des differentes expérimentations animales et cliniques, le mécanisme prépondérant semble demeurer l'AVITAMINOSE B_6 consécutive à l'intoxication par l'I.N.H.

- En outre, les phénomènes d'intoxication chronique et aigus semblent, toutes proportions gardées, relever des mécanismes identiques.

- Tout d'abord, l'allure clinique de l'intoxication a pu faire évoquer l'action anticholinestérasique de l'I.N.H.

. Rapprocher les manifestations toxiques à celles produites par la picrotoxine (SHALLEK et WALZ).

- Des explications pharmacologiques plus précises ont été proposées.

- La libération du groupement NH_3 serait à l'origine du syndrome neurologique (MORVILLO et GARRATINI) - L'I.N.H serait dissocié en acide isonicotinique et NH_3 - L'intervalle libre "représenterait le temps nécessaire à cette scission".

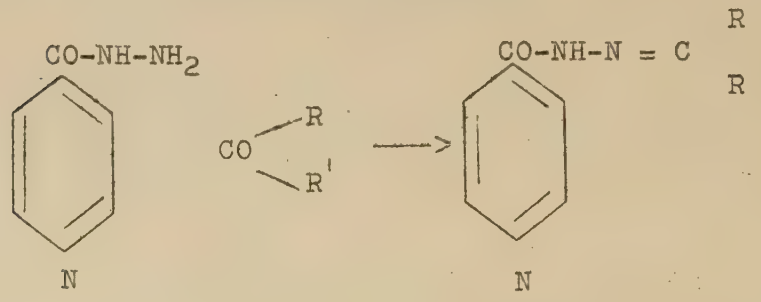
L'expérimentation animale montre en effet le rôle en partie protecteur de l'acide glutamique - le taux de mortalité est alors diminué.

- En 1953 (Annales Pharmacie Fr.lec.53)

CHARONNAT et LECHAT expliquent l'action neurotoxique de l'I.N.H par le choc "Carbonyl-prive".

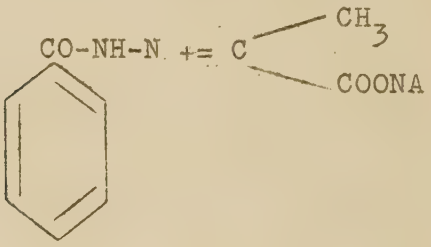
- EXPERIMENTATION ANIMALE : 250 mg/kg chez le Lapin après un temps de latence, déclenche des mouvements convulsifs et mort dans un accès d'apnée.

- MECANISME. Les auteurs envisagent la formation avec l'Isonicotylhydrazide la combinaison avec les dérivés carbonylés :



I.N.H. + Cétone ——> Hydrazone + OH_2

- Avec le pyruvate de Na on obtient l'Hydrazone de l'acide pyruvique.



- le sel sodique s'est montré très peu convulsivant : les animaux ont tous survécu.

- Il résulte, d'après les auteurs, que le composé cétonique bloque le mieux l'activité neurotoxique de l'I.N.H. : le lot d'animaux témoins ayant reçu au préalable du propionate de Na ne sont pas protégés.

- JONES, de même que BIEHL VILTER démontrent le rôle protecteur de la Vitamine B6 vis-à-vis des manifestations neurologiques.

- Les signes sont dus à la déficience en pyridoxine qui est un dérivé pyridinique semblable à l'acide nicotinique, la nicotamide et l'I.N.H.

On en rapproche les cas de manifestations pellagroïdes observés lors du traitement par l'I.N.H.

Les convulsions étant liées à la congestion cérébrale, ou spasme vasculaire, à l'hyperexcitabilité qui caractérisent la déficience en acide nicotinique.

- MISE EN EVIDENCE DE L'AVITAMINOSE B_6

Un certain nombre d'épreuves biologiques ont été proposées :

1) Test de Charge au Tryptophane : 10 g de tryptophane entraînent en cas de carence, une élimination anormale d'un métabolite intermédiaire appelé : l'acide Xanthurénique (normalement dans les urines : traces) - SCHULLER et ENDTZ.

. la prise de Vitamine B_6 ramène le taux urinaire à la normale.

2) Test à l'alanine identique.

3) Dosage colorimétrique d'excrétion urinaire de la pyridoxine.

- La VITAMINE B_6 - Notions générales :

Dénommée tout récemment, la "VITAMINE d'actualité" elle constitue un "complexe" groupant 3 composés pyridiniques : le pyridoxal, la pyridoxamine, le pyridoxol.

Il s'agit d'un groupement enzymatique qui intervient dans le métabolisme de l'acide glutamique et du tryptophane :

Tous ces corps sont des dérivés de la Pyridine comme la Vitamine PP.

LE PHOSPHATE de PYRIDOXAL ENTRE DANS LA CONSTITUTION DU COENZYME de la DIASTASE qui DECARBOXYLE le 5 HYDROXY-TRYPTOPHANE en SEROTONINE.

Or, différents travaux récents ont montré l'importance DU ROLE de MEDIATEUR CHIMIQUE de la SEROTONINE AU NIVEAU DE LA CELLULE NERVEUSE : sa carence est rendue responsable des états convulsifs, des hallucinations de syndromes schizoïdes.

Cette hypothèse pourrait expliquer l'action convulsivante de la désoxypyridoxine (Expérience de VILTER et Coll. et de l'I.N.H). Ceux-ci bloquent les enzymes à pyridoxal, ayant pour conséquence une perturbation des acides amines cérébraux et une elimination urinaire anormale de Vitamine B_6.

Rôles annexes de cette Vitamine :

- Sur le metabolisme glucidique :
  Favorise l'utilisation du glycogène hépatique.

- Sur le métabolisme lipidique :

Intervient dans la synthèse des acides gras NON saturés.

Enfin, rôle essentiel sur les réactions de désamination-transamination. Elle intervient donc également dans le métabolisme protidique.

- A propos du métabolisme des glucides, nous avons vu les troubles du type hypoglycemique dans plusieurs cas.

- Quant aux lipides, l'anatomo-pathologie a pu constater la lipoïdose hépatique cardiaque et rénale.

Cependant aucun lien direct entre ces lésions et l'avitaminose B_6 n'a encore été établi.

- Par ailleurs, on citera l'action sur les fonctions antitoxiques hépatiques.

- L'inhibition des diastases exerçant une action motrice sur le transit digestif (Cholecystokinine) (Villikinine).

Le "Sorbitol" corrige ces effets - Il aurait une action dans la synthèse intestinale du groupe vitaminique B chez le Rat (MORGAN et YUDKIN 1957).

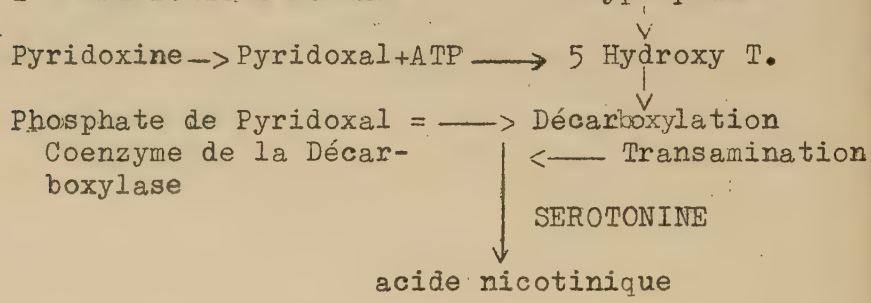
CONCLUSION

L'action antivitaminique B_6 est prepondérante. Le rôle capital représenté par cette vitamine dans le métabolisme intermediaire explique assez bien les manifestations cliniques observées dans les intoxications à l'I.N.H.

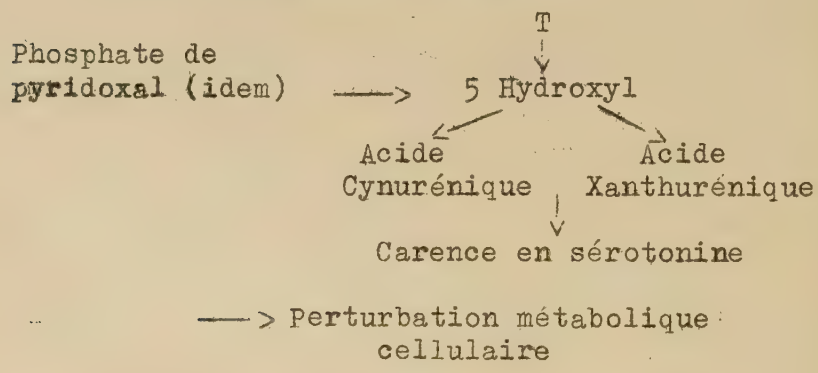
L'action thérapeutique de cette vitamine vient corroborer les faits expérimentaux.

A - Résumé physiopathologique de l'action antivitaminique B_6

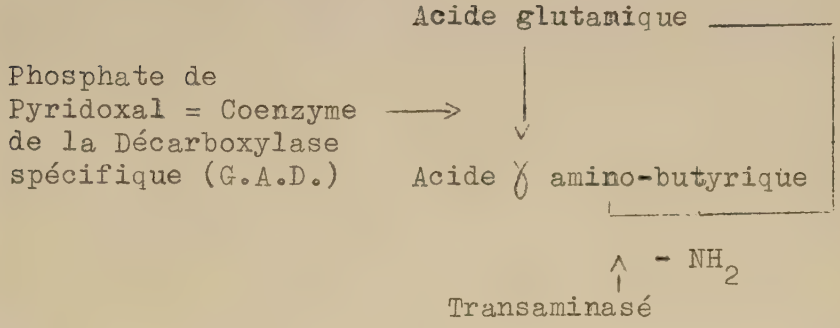
I - METABOLISME NORMAL :



II - EN CAS DE CARENCE VITAMINIQUE



B - Rôle de la carence vitaminique B_6 dans le métabolisme de l'Acide Glutamique



Il y a équilibre entre l'acide glutamique et l'acide γ amino-butyrique - Cet équilibre semble être le reflet d'un mécanisme essentiel au déclenchement ou à la prévention de certaines encéphalopathies, notamment les crises comitiales (CASTAIGNE et Coll.).

-:-

- VII -

T R A I T E M E N T

Tout d'abord, il faut insister sur la notion de REVERSIBILITE des manifestations clinico-biologiques. Ceci laisse espérer une guérison totale et définitive grâce à un traitement bien conduit. Il s'agit, nous l'avons vu, de perturbations métaboliques notamment au niveau de la cellule nerveuse.

1 - Dès l'arrivée du malade, instituer un lavage gastrique dont on peut espérer l'efficacité s'il est précoce.

- En outre, on tendra à maintenir une DIURESE convenable afin de faciliter l'élimination du toxique, qui d'ailleurs, s'élimine rapidement :

  - Sérum glucosé à 10 p.cent ou 30 p.cent selon les cas
  - Analeptiques cardio-vasculaires
  - Enfin, on adjoindra en cas de cyanose, l'oxygénothérapie.

II - Le traitement anticonvulsif

  - Pentothal IV. (1-2 cg/kg)
  - Gardénal ou Eunoctal (COLIN) (8-10 cg/kg) à doses fractionnées
  - SO_4 Mg IV. contre l'oedème cérébral.

III - Le traitement à visée physiopathologique :

- Rétablir des processus métaboliques, perturbés en luttant directement contre l'avita-

minose B_6 dont nous avons vu les conséquences :

- L'acide glutamique, sous forme de Glutamate de calcium en perfusion.
- La vitamine B_6 (IM ou IV - ampoules à 50 et 250 mg) associée à la vitamine PP et B_1

Dose : il faut insister sur sa bonne tolérance : Rat : DL 50: 3,7 g/kg

GEOFFROY a prescrit 66 g en 20 jours qui ont été bien tolérés, avec guérison complète.

Quelle dose prescrire ? MANDEL propose :

10 mg de B_6 pour 100 mg I.N.H. ingérés

Si la dose d'I.N.H.n'est pas précisée, selon le poids, 50 à 300 mg de B_6

REILLY préconise 10 à 120 mg IV de B_6 associé au phénobarbital IV.

Durée : Etant donné l'absence de phénomènes de surdosage, la plupart des auteurs s'accordent pour pratiquer la vitaminothérapie, au moins pendant la durée des crises convulsives et des troubles neuropsychiques.

CAS PARTICULIERS :

- COPELMAN (Annales Médico-Psychiatriques) envisage les médications anticholinestérasiques.

- KRUGER-THIEMER, KATZ et CARVER chez un enfant, ont été amenés à pratiquer : l'exsanguino-transfusion.

Un enfant malgré les lavages gastriques

présente des crises convulsives persistantes : l'E.T. après échange à environ 73 p.cent du sang amène une sédation rapide des signes au bout de 1 h 50 - durée de la transfusion.

Concentration : Avant ET = 38,6 G /mm^3
A la fin ET = 26,4 G/mm^3
18 h après ET = 7 G/mm^3

- La respiration artificielle enfin peut être pratiquée (KRUGER-THIEMER) dans les cas notamment après apnée et cyanose marquées.

- Enfin : Psychothérapie afin de prévenir les recidives.

CONCLUSION

La fréquence et la gravité dans certains cas de l'intoxication par l'Isoniazide, ne doivent pas masquer l'intérêt considérable de cette drogue employée aux doses thérapeutiques dans la tuberculose.

Le pronostic est sévère dans les intoxications à des doses superieures ou égales à 10 g.

Cependant, la notion de terrain prend une importance particulière, soit qu'il s'agisse :

- d'épileptiques
- d'éthyliques (Gastrite et carence polyvitaminiques)
- de tuberculeux
- Enfin, des troubles cardio-vasculaires rénaux ou hépatiques.
- Les susceptibilités métaboliques mises en évidence par KNIGHT.

- Les manifestations cliniques font apparaître la prépondérance des crises convulsives, des troubles psychiques apparaissant après un intervalle libre variable.

Cependant, dans les cas où l'évolution est favorable, la guerison est totale, sans séquelles.

La PHYSIOPATHOLOGIE de ces intoxications semble actuellement bien élucidée :

- la mise en évidence de l'avitaminose B_6 d'une part,
- la connaissance des processus biochimiques que conditionne cette vitamine, d'autre part,

ont permis d'opposer des moyens thérapeutiques parés d'une éclatante efficacité.

Cependant dans certains cas, le cadre thérapeutique s'élargit et nécessite le recours au centre spécialisé de "Rééducation".

Enfin, on notera l'aspect médico-légal de ces intoxications.

L'Exitus rapide chez un Tuberculeux notamment, doit faire évoquer la possibilité d'intoxication volontaire d'I.N.H.

-:-

INTOXICATIONS PAR LA CYCLOSERINE

INTRODUCTION

-:-

Le règne thérapeutique de la D. Cyclosérine fut particulièrement court.

Depuis sa découverte en 1954, cette médication n'a pas connu l'essor qu'avait pris l'I.N.H. Ceci semble dû à deux faits essentiels :

1 - l'apparition d'incidents neuro-psychiques souvent imprévisibles lorsque la posologie excède la dose de 15 mg/kg/jour.

2 - L'efficacité clinique souvent médiocre et les résultats décevants, parfois paradoxaux de l'étude, au laboratoire : faible activité anti-bacillaire.

Ayant été de ce fait moins longtemps à la portée de la main du candidat au suicide, la fréquence des intoxications accidentelles ou volontaires n'atteint pas celles dues à l'I.N.H. qui lui demeure à l'avant-scène du traitement antibacillaire.

- Remarquons par ailleurs, une certaine identité du tableau clinique réalisé, sans qu'il y ait correspondance physiopathologique.

L'action antivitaminique B_6 notamment n'a pas été rapportée.

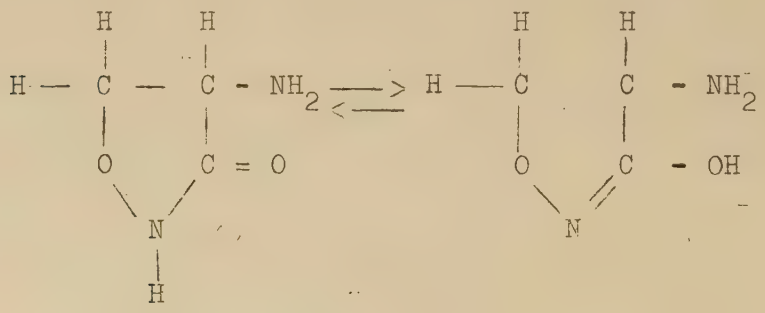
GENERALITES

La D. Cyclosérine encore appelée Oxamycine, Séromycine ou PA.24 a été isolée de streptomyces orchidacens principalement, découverte par HARNED et KROPP en 1954.

- Il s'agit d'une substance de faible poids moléculaire = 102, identifiée à la :

D. amino 4 isoxazolidone 3

- Il existe un équilibre entre les deux formules :



Cet équilibre lui confère des propriétés amphotères.

- en solution aqueuse, elle est instable : se decompose en Hydroxylamine et SERINE.

- demeure stable en milieu alcalin.

- MISE EN EVIDENCE - DOSAGE

La présence dans la molécule du cycle isoxazolidinique apparaît responsable de la coloration bleue intense, en milieu acétique, avec le nitritopentacyanoferroate de Na.

- Cette coloration estimee à 625 m μ, peut être utilisée pour la détermination quantitative du nouveau médicament (JONES).

- En outre, le groupe aminé primaire permet, semble-t-il, quelques réactions colorées données par l'antibiotique, avec le perchlorure de fer, on observe une coloration rouge.

- La cyclosérine réagit également avec la NINHYDRINE.

Cette réaction pouvant être utilisée pour localiser l'antibiotique sur les chromatogrammes.

Le colorant qui prend naissance est le bleu de Ruhemann ou de Murexide.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

- Etude chez le Rat : pour une dose de 5 g/kg per os : on observe rapidement :

- des phénomènes ataxiques
- tremblements généralisés
- convulsions
- adynamie confinant rapidement au coma et à la mort.

- Chez le Chien : 1 g/kg en sous-cutané :

- au bout de 4 heures
- vomissements
- défécation
- ptyalisme
- hypereflectivité
- torpeur.

Pour une dose de 2 g :

- tremblements, vomissements

- collapsus
- mort au bout de 18 heures.

Singe Rhésus : 4 g/kg :

On observe une ataxo-adynamie au bout de la 3e heure.

Mort par collapsus à la 6e heure.

- Etude chez le Chat anesthésié (FUST et Coll.)

- Des doses orales de 1 g/kg ne modifient pas la T.A.

- 1 g/kg I.V. provoque une nette mais fugace chute tensionnelle avec tachycardie transitoire à 130.

- légère tachypnée avec augmentation du volume respiratoire pendant 2 minutes environ.

- action bronchodilatatrice pendant quelques minutes sur les bronches spasmées au préalable par la pilocarpine.

  Cependant, ROBERT-ANDERSON et Coll. notent à fortes doses, l'absence d'action antihistamique.

- Enfin, perfusion d'une solution à 1 p.cent de cyclosérine d'un coeur de Chat isolé :

  On observe une augmentation du débit des coronaires.

- Chez la Souris : une action antithermique, tranquillisante anti-inflammatoire est notée.

Par ailleurs, la motilité des Souris excitées par la caféine est diminuée par la cyclosérine.

- Chez le Cobaye : pour une dose de 100 mg/kg (per os ou I.V.) les concentrations sanguines restent relativement faibles et transitoires.

Par contre, les urines contiennent toujours l'antibiotique de façon précoce et abondante.

Les dosages effectués au niveau des viscères exsangues, n'ont pas permis de déceler la cyclosérine dans la majorité des cas, en particulier au niveau de l'encéphale.

- MOROCUTTI pratique des études électroencéphalographiques chez le Lapin :

Il observe des décharges pseudo-périodiques de pointes.

Du point de vue biologique, il note :

- l'augmentation des phosphatases alcalines
- l'abaissement des phosphatases acides.

- L'auteur évoque une action indirecte de la cyclosérine par action sur les synapses interneuroniques qui rappellerait celle de la prostigmine.

- Enfin, l'expérience clinique a pu montrer la divergence entre la tolerance manifestée chez les animaux et les réactions manifestées chez l'homme.

METABOLISME

- La cyclosérine est rapidement absorbée :

- BRETON et Coll. situent chez l'enfant le maximum de concentration sérique entre 2 et 6 heures.

- Diffusion : Elle est extrêmement diffusible :

Déjà une dose de 10 mg/kg permet de retrouver l'antibiotique à des taux non negligeables dans differents prelèvements étudies.

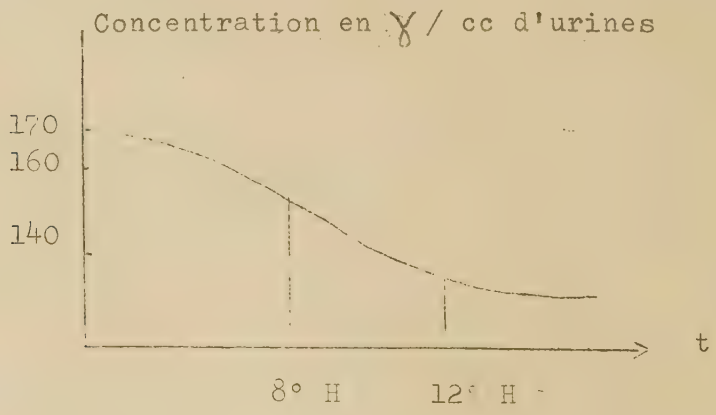
Ainsi, elle diffuse dans tous les tissus, le liquide céphalo-rachidien, traverse la barrière placentaire : il est retrouvé dans le liquide amniotique.

- Elimination :

L'élimination urinaire de la cyclosérine est rapide :

La méthode de dosage de JONES a permis de retrouver :
75 p.cent de la dose ingeree retrouves dans les urines des 24 premières heures.

En 96 heures, 90 p.cent sont éliminés



L'élimination urinaire est donc massive et rapide. Elle est fonction de l'espèce animale.

Chez l'homme, la periode de demi-vie est la plus longue de toutes les espèces animales. L'élimination rénale y est la moins rapide.

A l'inverse, les feces ne contiennent pas de cyclosérine, l'excrétion rénale semble donc intervenir seule.

Forme d'élimination :

Une étude de GONZELMAN et JONES chez le Lapin, a montré que la cyclosérine était éliminée intégralement sous FORME PURE.

Par contre, chez la Souris, et le Cobaye : une partie minime (à 10 p.cent) est excretée sous forme de metabolite.

Il reste difficile de se prononcer sur l'existence d'un dérivé de la cyclosérine que certains ont rendu responsable des accidents neuropsychiques.

NEUZIL et Coll. signalent, par ses rapports avec la SERINE l'interférence de la D. Cyclosérine dans l'anabolisme des PURINES.

-:-

LES FAITS CLINIQUES

Plus que l'I.N.H. les manifestations neuropsychiques s'inscrivant dans le cadre des doses therapeutiques étaient déjà particulièrement nombreuses (15 mg/kg en moyenne).

NAQUET et Coll. citent comme modifications les plus fréquentes :

Des états allant de la simple excitation intellectuelle à des syndromes hypomaniaques et même maniaques.

Les états depressifs sont rares.

Aucune crise comitiale n'est rapportée-(Les sujets à antécedents neuropsychiques ayant été élimines d'emblée).

En outre, modifications du tracé électroencéphalographique, avec ralentissement du rythme de fond avec superposition d'ondes delta. Les auteurs insistent sur l'absence de parallélisme entre les manifestations cliniques et électrographiques.

D'autres signes ont pu être rapportés :

Céphalées - vertiges - crises convulsives (STOREY-MAC LEAN) - accès de prostration - aphasie transitoire - ou à l'inverse : logorrhée - troubles mnésiques - tremblements, myoclonies - voire trouble de l'equilibration par atteinte vestibulaire.

- des manifestations oedémateuses avec albuminurie (culot normal) ont été constatées dès la prise du médicament.

MORVAN constate un syndrome toxique pour une dose ingérée aux environs de deux grammes :

Hyperthermie
Céphalées
- Douleurs diffuses avec myalgies.

Le sujet est angoissé.

- L'évolution est rapidement favorable, sans sequelles.

Cas de tentative de suicide à la cyclosérine de M.P. FEUILLETTE

Homme de 54 ans, est traité pour tuberculose pulmonaire depuis 1944.

Ayant subi des traitements divers : 3 antibiotiques majeurs :

En 1957, revenant du sana, présente encore des BK résistants à ces antibiotiques.

On institue alors la cyclosérine à doses progressives jusqu'à 4 comprimes par jour.

Le 16 avril, on revoit le malade qui présente des crises douloureuses abdominales, accompagnees de sensations de vertige.

Le malade dit avoir cessé de prendre la cyclosérine, sans d'ailleurs que les troubles disparaissent.

Le 18 avril :

On observe : céphalées violentes
état de mal épileptique
enfin, coma profond.

Le 19 avril : Vers 15 heures, le malade sort

de son coma - Demeure obnibulé -
- Réflexes ostéo-tendineux vifs
- Réflexe cutané plantaire en flexion
- Absence de signes neurologiques en foyer, et de signes méningés
- T.A. 13-8
- Le malade avoue alors avoir pris : 9,25 g de cyclosérine dans un but de suicide.

Les suites sont normales, mais 10 jours après le malade se suicide par noyade.

- L'auteur discute la possibilité d'un syndrome dépressif dû à la cyclosérine instituée avant la tentative **de suicide.**

GORDON : Intoxication par ingestion en une fois de 88 comprimés de Cyclosérine soit : 22 grammes.

- Il s'agit d'un homme de 60 ans, traité pour tuberculose pulmonaire.

- A son admission, le malade est :
  - Désorienté
  - Présente des mouvements de mastication
  - Absence de signes neurologiques en foyer
  - Rapidement le malade tombe dans le coma.

- On pratique alors un lavage gastrique et un traitement symptomatique.

- Des dosages sériques et urinaires sont pratiqués :
  - le jour de l'admission :

  Sang = 460 γ/cc (50 γ/cc pour des doses thérapeutiques)

Urines = 280 γ /cc

- le lendemain :

Sang = 55 γ /cc

- 48 heures après : 11 γ /cc dans le sang

- L'évolution est rapidement favorable.

Pas de trouble neuropsychique le 4e jour, aucune séquelle.

- OBSERVATION des Pr. PIEDELIEVRE, DEROBERT (Annales de Médecine légale : 1959)

rapporte le cas de mort par cyclosérine chez un Tuberculeux pulmonaire de 68 ans.

Au bout de quelques jours, on observe :

- Manifestations syncopales
- Quadriparésie
- Aphasie passagère
- et mort en 48 heures par collapsus cardio-vasculaire.

Le malade avait reçu également du P.A.S

A l'examen anatomo-pathologique : outre les lésions tuberculeuses :

- une selérose polyviscérale en particulier du coeur et du système vasculaire
- cerveau : oedème pie-mérien.

Les auteurs concluent sur la possibilité d'accidents graves à la faveur de lésions viscérales antérieures.

Ainsi, de même que nous l'avons fait pour l'I.N.H la notion du terrain est ici

également primordiale.

Le tuberculeux, l'ethylique, mais surtout les sujets prédisposés aux manifestations neuropsychiques, épileptiques notamment, présenteront des manifestations cliniques graves.

Pour de simples doses therapeutiques, la plupart des auteurs s'accordaient à eliminer d'emblée les sujets aux antécédents neuropathiques.

De plus, des manifestations électroencéphalographiques avons-nous vu, ne semblent pas en accord avec les signes cliniques d'intoxication (NAQUET et Coll.).

Le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé.

Nous avons vu l'interférence possible de la cyclosérine sur le métabolisme des purines.

Par contre, elle n'a pas d'action antivitaminique B_6 comme l'I.N.H.

Il n'y a pas d'acétylation, l'antibiotique étant pour sa plus grande partie, éliminé par l'urine sous sa forme PURE.

Enfin, aucun dosage pratiqué au niveau de la substance cerébrale du cobaye n'a permis de trouver la présence de Cyclosérine.

Remarques :

Pour des doses importantes : 9 à 22 grammes, l'évolution fut favorable rapidement, sans séquelles.

- Par contre, l'observation du Pr. PIEDELIEVRE et DEROBERT font apparaître, comme élément du pronostic la notion du terrain.

- Enfin, le mécanisme physiopathologique n'etant pas precisé, métabolite - X - de la cyclosérine qui aurait une action neurotoxique directe ?

Le traitement s'avère purement symptomatique, Sérum glucosé en perfusion - Gardénal - Phenobarbital en cas de convulsions.

GORDON pratique 450 mg en perfusion I.V. dans son cas d'intoxication de Daptazole. (2,4 diamino-5 Phényl-Thiazole) comme antidépresseur respiratoire à titre préventif.

-:-

CONCLUSIONS
-:-

- L'intoxication volontaire à doses massives d'I.N.H. a été observée une fois au Centre de traitement des intoxications de l'Hôpital Fernand WIDAL. Il s'agit d'une cause peu fréquente de tentative de suicide.

- Les manifestations cliniques sont caractérisées avant tout, par des crises convulsives ; des troubles psychiques apparaissent après un intervalle libre variable.

- Dans le cas où l'évolution est favorable, la guérison est totale sans séquelles.

- Cependant le pronostic est sévère dans les intoxications avec absorption de doses supérieures ou égales à 10 grammes.

- La notion du terrain prend une importance particulière, qu'il s'agisse :

  - d'épileptiques,
  - d'étyliques (gastrite et carences polyvitaminiques),
  - de tuberculeux,
  - de sujets atteints de troubles cardio-vasculaires ou hépatiques.

- La physio-pathologie de ces intoxications

semble actuellement bien élucidée :

- la mise en évidence de l'avitaminose B_6 d'une part, la connaissance des processus biochimiques que conditionne cette vitamine d'autre part,

ont permis d'opposer des moyens thérapeutiques doués d'une éclatante efficacité : dans les traitements prolonges, et dans les intoxications aiguës.

- Un facteur genetique concernant le métabolisme de l'I.N.H. est déjà précisé et permet de comprendre les variations de tolerance individuelles. Mais dans certains cas, les exigences thérapeutiques necessitent le recours au Centre de "Traitement Specialisé".

L'aspect médico-légal de ces intoxications a éte souligne et l'exitus rapide chez un tuberculeux doit faire évoquer la possibilite de l'intoxication volontaire à l'I.N.H.

- Quant aux intoxications dues à la Cyclosérine, elles sont caracterisées :

Par des manifestations cliniques neurologiques : crises convulsives, coma avec réflexes osteo-tendineux vifs - La réversibilité des signes est de règle.

En outre, pour des doses importantes 22 g et 9,25 g, l'evolution apres traitement symptomatique a éte favorable, pas d'exitus chez ces deux tuberculeux.

Par contre, le cas de mort accidentelle observé par le Professeur PIEDELIEVRE, et le Professeur DEROBERT, confère au terrain une valeur particulière dans l'appréciation du pronostic.

Enfin la valeur thérapeutique incontestée de l'I.N.H. s'oppose à la réticence quasi-générale à l'emploi de la cyclosérine, explique que le suicide sera le plus souvent le fait de l'ingestion massive d'I.N.H. - La fréquence et la gravité dans certains cas d'intoxication par l'isoniazide ne doivent pas masquer l'interêt considerable de cette drogue employée aux doses therapeutiques dans la tuberculose.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : GAULTIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J . ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

I.N.H.

AIASSI MANCINI
Semaine des Hôp. n°35 1954
Remarques expérimentales et cliniques sur l'empoisonnement aigu par l'I.N.H

ALBANESE
Annales médico-psychologiques T.I, n°3, mars 1956

CHARONNAT LECHAT
Action tonique centrale de l'I.N.H.
Instantanés médicaux mai 1954

CATTANEO Coll.
Annali dill'Intituto des Hôpitaux d'Alger (1er mars 1957).

HAND et Coll.
Syndrome de Grush - tentative de suicide par le rimifon.
Schw Ned - n°15 - 1955

HACQUARD Coll.
Nancy.
Service des Hôpitaux septembre 1955

KRUGER THIEMER
Presse médicale, 5 juillet 1958.

RISTICH et KOUTECHE (Belgrade)
Revue de la Tuberculose 1954 (p.817)
sur un cas d'intoxication aiguë par
l'I.N.H.

SARAUX BREFFEIL
A propos d'une observation chez un
enfant de 2 ans ½, d'intoxication aiguë
par l'I.N.H. (thèse 1961).

SEZEI BEDREDDIN TUMAY et Coll. (Istambul)
5 cas d'intoxication par l'I.N.H.
chez les enfants.
Pédiatrie 1962 n°1.

SKAJA HIRNLOWA
Intoxication aiguë par l'I.N.H.
Bull.Institut Pasteur 1956, n°1,
p.203.

UERGELIN, GARRE, COTTENRUA
Suicide à l'I.N.H.
Instantanés médicaux : 1953, p.1450

B.S. BLUMBERG
No inherited susceptibility to disease.
Archives of environmental health,
vol.3, n°6 - décembre 1961

CYCLOSERINE

BRETON, GUILLAUME, GAUDIER et PONTE
Etude métabolique de la cyclosérine
chez l'enfant.
Archives françaises de Pédiatrie
1959 + 16

FUST et Coll.
Etude pharmacologique de la cyclosé-
rine.

FEUILLETTE M.P.
Tentative de suicide à la cyclosérine.
Lille Médical 1959, tome IV.

GORDON
Overdosage of D. Cyclosérine -
Brit. red. 1961

NAQUET, RESENDE, BROUILLET
Troubles neuro-psychiques et électro-encéphalographiques par la cyclosérine.
Ann.Médico psychologiques 1958, T.1

NEUZIL E. et BRETON J.C.
Propriétés chimiques de la cyclosérine.
Bull. Ec. Nat. Méd. Pharm. Dakar 1958.

PIEDELIEVRE, R. DEROBERT
Mort en cours d'un traitement par la cyclosérine.
Annuaire Médecine Légale n°3, mai-juin 59.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-